

**PREMIERS RÉSULTATS
D'UN ANTIMITOTIQUE NOUVEAU
“ LA MÉTHYL-HYDRAZINE ”
DANS LES HÉMATOSARCOMES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 3 Décembre 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Philippe CHABANNES

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Septembre 1938, à DOL-DE-BRETAGNE (35)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

—
1964

**PREMIERS RÉSULTATS
D'UN ANTIMITOTIQUE NOUVEAU
“ LA MÉTHYL-HYDRAZINE ”
DANS LES HÉMATOSARCOMES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 3 Décembre 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Philippe CHABANNES

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Septembre 1938, à DOL-DE-BRETAGNE (35)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1964

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

Clinique urologiqueMM. CIBERT.	Clinique chirurgicale or- thopédique et trauma- tologiqueMM. CREYSSSEL.
Physique biologique PONTTHUS (dét. à Bey- routh).	Clinique carcinologique .. DARGENT.
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale DECHAUME.	Anatomie pathologique .. GUICHARD.
Chimie organique et toxi- cologie CHAMBON.	Pathologie générale et ex- périmentale GIRARD Paul.
Clinique chirurgicale P .. WERTHEIMER.	Anatomie LATARJET.
Clinique médicale B PAUPERT- RAVAULT.	Pathologie chirurgicale .. PEYCELON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires FROMENT	Clinique médicale D GIRARD Marcel.
Clinique médicale C CROIZAT.	Pathologie médicale VACHON.
Chimie biologique et médi- cale ENSELME.	Physio-pathologie des voies respiratoires GALY.
Clinique chirurgicale A .. MALLET-GUY.	Radiologie PAPILLON.
Pharmacie galénique REVOL.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge . JEUNE.
Clinique obstétricale PIGEAUD.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale GONIN.
Médecine du travail BOURRET.	Bactériologie MONNET.
Clinique médicale A LEVRAT.	Physiologie et pathologie obstétricales BANSSILLON.
Hygiène et action sanitaire et sociale SOHIER.	Physiologie B CHATONNET.
Botanique et cryptogamie . NETIEN.	Clinique endocrinologique . GUINET.
Clinique chirurgicale C .. BERTRAND.	Clinique de chirurgie ortho- pédique TRILLAT
Chimie analytique phar- maceutique BADINAND.	Clinique stomatologique . FREIDEL.
Pharmacie chimique et pharmacologie DREVON.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles . MARION
Médecine légale et déon- tologie ROCHE.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique . Joseph.
Parasitologie et pathologie exotique COUDERT.	Histologie et embryologie . DORCHE.
Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie MOUNIER- KUHN.	Chimie DUMONT Louis.
Clinique ophtalmologique . PAUFIQUE.	Physiologie A PERROT.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie THIERS.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire . CIER J.-F.
Clinique de pneumo-phti- siologie BRUN.	Clinique de chirurgie car- diaque PERRIN J.
	Clinique des maladies in- fectieuses MICHAUD Pierre.
	Biologie médicale et phar- macodynamie X...
	Clinique gynécologique .. X...
	Thérapeutique X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine MM. BERGER.
Bactériologie BERTOYE.
Neuro-chirurgie MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique COLLET.
Clinique de pédiatrie et puériculture SARROUY.
Hygiène et climatologie LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique LIARAS.
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Médecine générale REVOL.
Thérapeutique chirurgicale GOINARD.
Pharmacie chimique et Pharmacologie CIER André.
Médecine générale PONT Maurice.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger.	Anesthésiologie	MM. MICHEL.
Hygiène	THIVOLET.	Pédiatrie et puériculture ..	FRANÇOIS.
Electro-radiologie	PINET.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Dermatologie	COLOMB.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	LAMBERT.
Pathologie expérimentale ..	JOUVET.	Médecine générale	FRIES.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	GILLY.
Anatomie pathologique ..	TOMMASI.	Médecine générale	ROBERT.
Electro-radiologie	BUFFARD.	Anatomie	BOUCHET.
Médecine générale et thé- rapeutique	LEJEUNE.	Pédiatrie	BETHENOD.
Stomatologie	de MOURGUES F.	Immunologie, sérologie, hé- matologie	GERMAIN.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Pédiatrie	LARBRE.
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	Chirurgie générale	SOUSTELLE.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Médecine générale	VIALA.
Médecine générale	DELAHAYE.	Bactériologie, parasitologie, virologie	VINCENT.
Anesthésiologie	DELEUZE.	Pneumo-physiologie	KALB.
Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Biologie médicale et phar- macodynamie	MM. FAUCON.
Histologie et embryologie ..	GIROD.	Physiologie	FLANDROIS.
Chimie biologique	GRAS.	Bactériologie	VIALIER- RAYNARD.
Chimie analytique	MALLEIN.		
Hygiène	RIFFAT.		

AGREGES EN EXERCICE

Ophtalmologie	MM. BONAMOUR.	Orthopédie	MM. FAYSSE.
Médecine légale	COLIN.	Oto-rhino-laryngologie ..	GAILLARD.
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	DEVIC.	Ophtalmologie	HUGONNIER.
Obstétrique	DUMONT Martial.	Chirurgie générale	MARET.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	MORNEX.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Médecine générale	NORMAND.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Médecine générale	PERRIN André.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Stomatologie	DUMAS.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Obstétrique	GARMIER.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Médecine générale	NOEL.
		Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

**Président : M. CROIZAT ; Assesseurs : MM. REVOL,
CREYSEL et VIALA.**

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Médecin-Capitaine

A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur CROIZAT

Professeur de Clinique Médicale

Qui nous a fait le grand honneur
de nous accueillir dans son service,
puis d'accepter la présidence du jury
de cette thèse.

A NOS JUGES

M. le Professeur REVOL

Il nous inspira cette thèse. Nous avons été sensible à son accueil. Il nous a guidé tout au long de ce travail.

MM. R. CREYSSEL, VIALA

Ils nous ont fait le grand honneur d'accepter d'être nos juges. Nous les prions de bien vouloir agréer l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A M. le Médecin Général Inspecteur R. BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instructions Desgenettes*

A M. le Médecin Général A. CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Directeur du Service de Santé de la VIII^e Région Militaire

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A M. le Médecin Lieutenant-Colonel FELIX
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Chef des Services Médicaux de l'Hôpital Militaire
d'Instructions Desgenettes

A M. le Médecin Lieutenant-Colonel ROUMAGOUX
Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instructions Desgenettes

A M. le Médecin Commandant FREYRIA
Médecin des Hôpitaux Militaires

A MM. les Médecins Commandant QUINOT et PIROLLET
A M. le Médecin Capitaine LACOSTE
Assistants des Hôpitaux Militaires

INTRODUCTION

Nous apportons les premiers résultats d'un antimitotique, le Chlorhydrate de 1 Méthyl 2 p (isopropyl-carbamoyl) benzylhydrazine (1), produit d'une série nouvelle, les Méthylhydrazines. Son mécanisme d'action diffère de celui des substances chimiothérapiques jusqu'ici disponibles et s'apparente au mécanisme d'action indirecte des radiations ionisantes. Nous faisons état de 31 observations nous permettant de préciser la tolérance vis-à-vis de ce produit, de donner nos résultats suivant les indications : la maladie de Hodgkin (14 cas), divers hématosarcomes ou tumeurs malignes (12 cas), Myélome (5 cas).

Ce travail a été effectué dans le service de MM. les Professeurs Croizat et Revol et dans le cadre du Groupe Européen de Chimiothérapie du Cancer.

(1) Ro4-6467 : ce produit, non commercialisé, nous a été aimablement fourni par les Laboratoires Roche.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE EXPERIMENTALE ET ANTITUMORALE GENERALE DE LA METHYLHYDRAZINE

Lors de l'étude d'un groupe d'Hydrazines, Bollag et ses collaborateurs ont mis en évidence l'action antitumorale de « 1 Méthyl 2 Benzyl Hydrazine ». Ce composé inhibe la croissance des tumeurs expérimentales obtenues chez des rats et des souris.

Ces composés, de formule générale $R-NH-CH-CH_3$, ont été synthétisés par Zeller et collaborateurs.

R représente une importante variété de radicaux organiques dont les groupes benzyl substitués.

Parmi eux, Ro4-6467 a fait l'objet d'études expérimentales et antitumorales, et d'essais cliniques. Ce produit est la Méthylhydrazine ou Chlorhydrate de 1 Méthyl 2p (isopropyl carbamoyl) Benzyl-Hydrazine :



A) Etudes pharmacologiques et toxicologiques

1° « Toxicité aiguë chez l'animal. »

La recherche de la DL 50 a été pratiquée sur le rat et sur la souris. Deux voies d'administration furent utilisées : la voie parentérale, la voie digestive. Il faut des doses importantes pour avoir des signes de toxicité.

souris DL 50 = 290 mg/kg ; le produit fut donné par voie intraveineuse
700 mg/kg ; le produit fut donné par voie orale

rat $DL\ 50 = 350\text{ mg/kg}$; le produit fut donné par voie intraveineuse
1400 mg/kg ; le produit fut donné par voie orale

2° « Toxicité subaiguë chez l'animal. »

Elle a été étudiée chez le rat et chez le chien. Les modes d'administration, parentérale et orale, furent identiques chez ces animaux. Chez le rat, la dose de 20 mg/kg de Méthylhydrazine pendant six semaines a été relativement bien tolérée ;

Chez le chien, la dose de 5 mg/kg n'a provoqué aucune manifestation pathologique. Pour obtenir des lésions il faut des doses plus importantes, 40 mg/kg par voie parentérale chez le chien, 200 mg/kg chez le rat. Les lésions affectent les cellules de la moelle osseuse, les centres germinatifs spléniques et sont cause d'une atrophie testiculaire. Le foie et les autres organes, reins, tube digestif, ne sont pas touchés par ces fortes doses.

3° « La tolérance locale. »

L'introduction du produit, par voie parentérale ou orale, n'a donné lieu à aucune manifestation d'intolérance locale.

4° « Effets généraux. »

La Méthylhydrazine, par voie parentérale, provoque une légère hausse de la tension artérielle, une accélération modérée du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire. Le produit n'a pas eu d'autres effets.

5° « Effets sur les métabolismes. »

— *Métabolisme glucidique* :

La prise répétée de Méthylhydrazine, chez le rat normal, a entraîné une légère hyperglycémie et une augmentation des corps cétoniques.

— *Métabolisme de l'alcool* :

Des doses massives, répétées, entraînent des phénomènes analogues à ceux observés sous Disulfiram chez des rats pré-

traités à l'alcool. Cette réaction correspond à une élévation de l'acétaldéhyde dans le sang.

— *Action sur certains médicaments :*

La Méthylhydrazine renforce l'action des Phénothiazines, des Barbituriques et des préparations du type Imipramine. Elle inhibe la Monoamine oxydase dans de faibles proportions.

La Méthylhydrazine est toxique à de fortes doses ; la DL 50 chez la souris est de 700 mg/kg, 1400 mg/kg chez le rat. Les lésions affectent les cellules de la moelle osseuse, les centres germinatifs spléniques. Il n'y a eu aucune manifestation d'intolérance locale, ni générale. Ce produit exerce une influence sur la monoamine-oxydase, sur le métabolisme de médicaments d'action centrale et sur celui de l'alcool.

B) Action cytostatique antitumorale, antitissulaire, antiimmunitaire

1° « Efficacité antitumorale. »

L'expérimentation animale de la Méthylhydrazine a mis en évidence ses qualités d'inhibiteur de croissance de diverses tumeurs transplantables.

Les expériences furent faites sur les tumeurs transplantables suivantes : le Carcinome d'Erlich, forme solide et forme ascitique, le Sarcome de Crocker S 180, le Carcinome de Walker et l'épithélioma utérin (Guérin) T8.

L'efficacité antitumorale a varié selon le type de tumeur. Les modes d'administration, intrapéritonéale et orale, ont un effet à peu près équivalent, néanmoins il faut une dose moindre en intrapéritonéale. Le Carcinome d'Erlich, dans ses formes ascitique et solide, est très fortement inhibé, 90 % pour 200 mg/kg i.p., 73 % pour la même dose p.o. Le Sarcome de Crocker S 180 a vu sa croissance ralentie jusqu'à 80 % pour une dose de 400 mg/kg i.p. 64 % en voie orale. Il en est de même pour l'Epithélioma utérin : 50 mg/kg en i.p. donne une inhibition de 60 % de la croissance. La croissance du Carcinome de Walker est totalement arrêtée lorsque le traitement débute le premier jour après l'implantation pour une dose de 10 mg/kg p.o. ou i.p. Mais Ro4-6467 nuit aussi au développe-

ment de ce carcinome bien implanté. On a obtenu une inhibition de la croissance tumorale et plus tard une régression de ces tumeurs. Après quinze jours d'essai, les animaux témoins étaient tous morts avec d'énormes tumeurs. Avec 10 mg/kg la tumeur, après dix jours de traitement, avait diminué de moitié : avec une dose cinq fois plus importante, dans le même temps, elle est passée de 4290 mm³ à 835 mm³ ; le traitement débula cinq jours après l'implantation.

Le développement d'une résistance de la tumeur à l'égard du produit fut observé.

2° « Influence sur différents tissus. »

Les tissus possédant un grand pouvoir de multiplication sont affectés par l'action inhibitrice de ces substances. Cette action n'est pas propre au tissu tumoral.

a) *Influence sur le tissu hématopoïétique :*

La leucopoïèse a été très déprimée sous l'influence de la Méthylhydrazine. Ce fait s'est reproduit pour chaque espèce animale ayant servi à l'expérimentation du produit.

Dans leurs travaux hématologiques et histologiques, Sharer et Theiss trouvèrent, chez des rats traités, une leucopénie et une involution des centres germinatifs de la rate. La moëlle osseuse a été moins affectée.

La thrombopoïèse a été influencée dans le même sens, mais à un degré moindre.

L'érythropoïèse n'a pas été inhibée.

b) *Influence sur la spermatogénèse :*

Les rats comme les chiens utilisés pour l'expérimentation ont eu une atrophie testiculaire. Il y eut une dégénérescence de l'épithélium germinatif.

3° « Action sur les réactions immunitaires. »

Les défenses immunitaires sont nettement déprimées par la Méthylhydrazine.

Un greffon tumoral hétérospécifique voit sa croissance facilitée si la Méthylhydrazine est administrée avant la greffe. Le sarcome de Crocker de la souris, implanté, par voie sous-

cutanée, à des rats albinos non traités, croît peu ; sa régression est rapide en raison des réactions immunologiques. La croissance de la tumeur est possible si ces rats ont reçu de la Méthylhydrazine par voie intrapéritonéale dix jours avant l'expérience en raison de l'inhibition des réactions immunologiques à l'égard des fragments tumoraux hétérogènes (Bollag).

Amiel et ses collaborateurs ont retrouvé cet effet dépressur. La Méthylhydrazine prolonge la durée de survie des greffes de fragments cutanés homogènes chez des souris en raison de l'inhibition de l'immunisation contre ce greffon de peau allogénique. Cet effet dépressif est assez original puisque « un métabolite comme la mercapto 6 purine, un agent alcoylant comme la cyclophosphamide et un poison du fuseau comme la vincalécoblastine donnés selon la même méthode et aux mêmes doses par rapport à la DL 50 n'ont que des effets nuls » (Amiel).

L'expérimentation animale de la Méthylhydrazine, R04-6467 a extériorisé ses qualités d'inhibiteur de la croissance de diverses tumeurs transplantables. Les tissus à grand pouvoir de multiplication sont affectés par cette action. Cet agent antimittotique a une action dépressive sur les réactions immunitaires.

C) Mode d'action du médicament

Les cytostatiques de la lignée de la Méthylhydrazine ont un mode d'action non encore totalement élucidé.

Les études cytologiques furent faites par Rutishauser et Bollag sur le carcinome d'Erlich, forme ascitique, de la souris. Le produit utilisé, pour cette étude, a été le phosphate de méthyl I benzyl 2 hydrazine.

Cette substance réduit l'index mitotique. Si chez les témoins non traités 5,3 à 9 % des cellules tumorales étaient en mitose ce pourcentage est ramené à 0,5 % environ chez les sujets soumis à ce produit.

Elle prolonge l'interphase : le pourcentage de prophase prédomine dans les sujets témoins ; par contre, chez les sujets soumis au produit utilisé dans ces expériences, c'est la métaphase ; le pourcentage d'anaphase et de téléphase est peu modifié.

Elle crée des aberrations chromosomiques par rupture de la chromatide, mais non des chromosomes, leur nombre ne variant pratiquement pas sous l'influence du phosphate de méthyl 1 benzyl 2 hydrazine.

La rupture de la chromatide est probablement induite, pendant ou après, la synthèse d'acide désoxyribonucléique (A.D.N.) ; celui-ci est en quantité importante dans les chromosomes. En atmosphère aérobie, la viscosité de la solution aqueuse d'A.D.N. baisse sous l'effet de la Méthylhydrazine (Berneis et collaborateurs). Cet effet peut se rapporter à la formation d'eau oxygénée par auto-oxydation des liaisons de la Méthylhydrazine. Cette action sur l'A.D.N. est liée au radical OH. L'effet des Méthylhydrazines est comparable à l'effet indirect des radiations ionisantes.

Cependant certains auteurs estiment que cette activité cytostatique n'est pas liée seulement à la formation d'eau oxygénée. Il faudrait faire intervenir une aminométhylation ainsi qu'une hydroxyméthylation.

Cette nouvelle catégorie de substances interviendrait dans le mécanisme cellulaire par oxydations et comme alcoylants.

CHAPITRE II

MALADES TRAITES, METHODES D'ADMINISTRATION ET TOLERANCE

1. Les malades

31 malades furent traités. Ils étaient ainsi répartis :

Maladie de Hodgkin : 14.

Réticulo-sarcome : 3.

Réticulose maligne : 2.

Lympho-sarcome : 4.

Mélanosarcome : 2.

Un cas mal classé d'envahissement tumoral sarcomateux

Myélome : 5.

Les phases évolutives étaient différentes et dans 4 cas de maladie de Hodgkin les malades étaient à la phase terminale. La plupart de ces sujets avaient déjà eu de nombreux traitements en raison de l'ancienneté de leur affection : radiothérapie, les corticoïdes, l'Endoxan, la Caryolysine, la Vincalcécoblastine, le Chloraminophène.

L'âge varie de 16 ans à 70 ans. On compte 19 hommes pour 12 femmes. Dans deux cas (une lymphogranulomatose, une réticulose maligne) la Méthylhydrazine a été donnée en traitement d'entretien.

2. Modalités d'administration

La Méthylhydrazine se présente sous forme de :

- capsules dosées à 50 mg de substance active,
- ampoules sèches contenant 250 mg de substance active.

La voie orale fut la seule utilisée. La dose quotidienne maxima est de 250 mg. Des précautions doivent être prises. On recommande d'augmenter progressivement la dose de Méthylhydrazine en donnant une capsule le premier jour de traitement, deux le deuxième jour, trois le troisième jour, quatre le quatrième jour et cinq le cinquième jour. La dose totale donne une moyenne d'environ 5 g ; les doses extrêmes vont de 2,5 g à 15 g.

La voie parentérale, dont nous n'avons pas l'expérience, serait réservée à des cas exceptionnels. La posologie en est de 250 mg en perfusion lente de préférence, le produit étant dilué dans 250 ml de sérum glucosé.

3. Intolérance digestive

Elle se manifeste, en général, dès la première prise. Ce sont ou des nausées ou des vomissements ou des gastralgies ou de l'anorexie. Ces différents troubles sont isolés ou associés. Les nausées accompagnent le plus souvent les vomissements. L'anorexie peut être liée directement à la Méthylhydrazine ou n'être que la conséquence de tous ces troubles digestifs. Leur intensité varie d'un sujet à l'autre. L'essai a porté sur 31 sujets : douze d'entre eux se sont plaints de nausées, huit de gastralgies et huit de vomissements. Les malades étaient le plus souvent dans un mauvais état général.

Cependant, seuls 5 cas de vomissements incoercibles, apparus d'emblée et non calmés par les antiémétiques, ont obligé à interrompre le traitement. Dans un sixième cas (n° 28) l'intensité de tous ces troubles associés, leur durée et une azotémie à 3,5 g/l (à 1,40 g/l au début du traitement) ont motivé l'arrêt. L'intolérance digestive est donc directement responsable de l'arrêt définitif et dès le début dans 19 % des cas.

L'administration à doses progressivement croissantes de la Méthylhydrazine permet l'adaptation au produit. Cependant la voie orale n'est pas la cause. En effet, Mathé signale que « la fréquence des troubles digestifs ne semble pas influencée par le mode d'administration orale ou veineuse ». Nous avons remarqué que les premiers malades mis à la Méthylhydrazine ne présentaient pas d'intolérance alors que les derniers, à des degrés divers, ne purent la supporter.

4. Tolérance hématologique

La Méthylhydrazine inhibe l'hématopoïèse. Cette action a été observée expérimentalement. Lors des essais cliniques, cette action a été retrouvée. La diminution des leucocytes et des plaquettes s'amorcent vers 6 g. Néanmoins le sujet peut supporter des doses très supérieures.

Le traitement, à dose variable, a été poursuivi assez longtemps chez 26 malades pour juger des effets de la Méthylhydrazine sur le tissu sanguin. L'anémie, préexistante n'a jamais été aggravée par la médication. Nous avons observé dans 15 cas une leucopénie, dans 12 cas une thrombopénie. Dans trois cas, traités à la phase ultime, la leucothrombopénie est due à la Méthylhydrazine, mais aussi à l'évolution propre de la maladie (cas 2-7-9).

Néanmoins, les troubles hématologiques sont cause de l'arrêt de la médication dans 8 cas pour les causes suivantes : une thrombopénie (n° 17), une leucopénie isolée dans 3 cas (1-15-18). (Il faut noter que dans ce dernier cas (n° 18) et le seul la leucopénie est apparue d'emblée après 0,750 g de Méthylhydrazine) et pour une leucothrombopénie dans 4 cas (2-9-27-29). Nous avons donc arrêté le traitement après des doses suffisantes, les malades ont pu avoir leur cure. La tolérance hématologique règle la posologie totale.

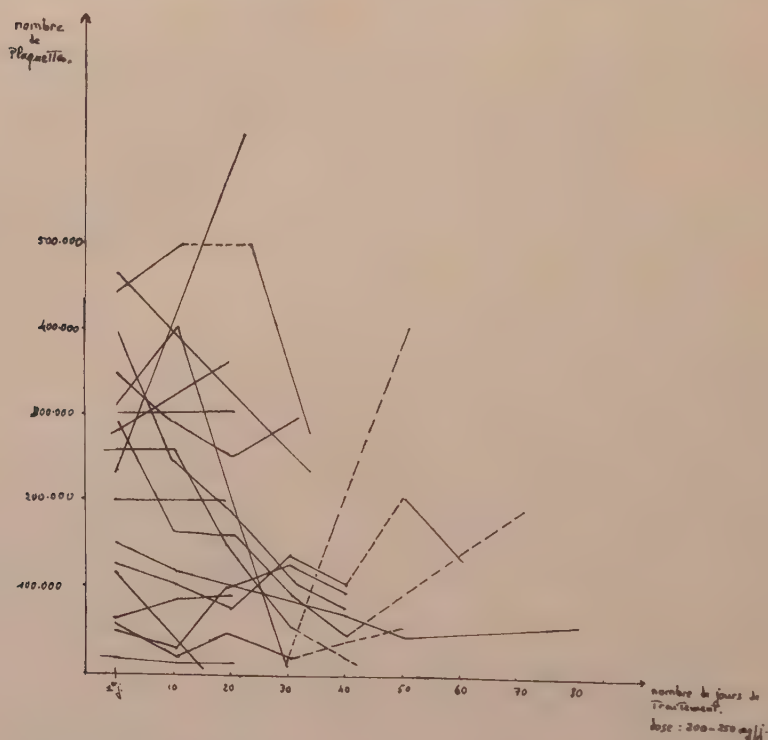
Il n'a pas été noté d'hémorragie imputable à ces troubles, ni de diminution de résistance à l'infection.

Après l'arrêt du traitement, les troubles hématologiques se sont restaurés spontanément en l'espace de 15 jours au minimum aidés par l'administration d'A.D.N. et de Leuco-4 (cas 1-8-13-15-26-28). Ce caractère réversible permet la reprise du traitement ou sa poursuite après une diminution de la dose, jusqu'à un nombre de leucocytes considéré comme correcte, c'est-à-dire 5000/mm³.

Les deux courbes (fig. 1-2) mettent en évidence l'action de la Méthylhydrazine. Les plaquettes et les leucocytes diminuent sous l'action de ce produit. La ligne en pointillé indique l'évolution de ces éléments lors de l'arrêt de la Méthylhydrazine.

5. Les autres manifestations

La prise de Méthylhydrazine a donné lieu à d'autres phénomènes qui n'ont pas interrompu sa prescription. Ce sont des incidents passagers, tels que des sueurs nocturnes importantes dans deux cas, une éruption prurigineuse peu intense (n° 28),



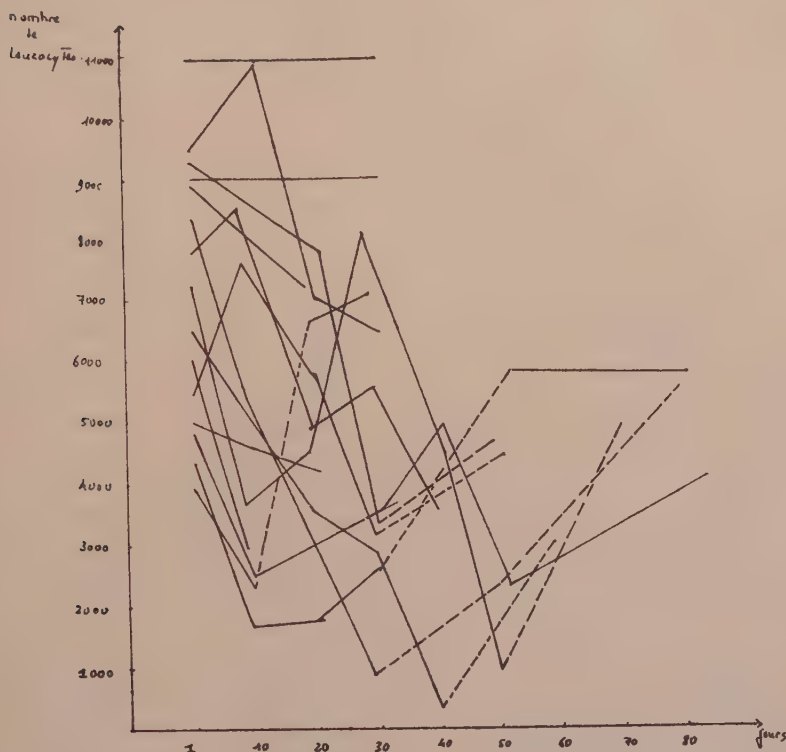
COURS DES PLAQUETTES sous
TRAITEMENT AU Ru 4-6467

mais la Méthylhydrazine n'en est peut-être pas responsable. Nous avons noté, dans deux cas (n°s 13-23) un accès vasomoteur avec bouffée de chaleur, rougeur intense du visage, tachycardie transitoire. Cette apparition s'est produite 45 minutes après le début du repas au cours duquel les malades ingérèrent du vin. Ce phénomène ne s'est pas reproduit, après la prise du produit, à jeun. Ceci est en liaison avec l'effet sur le métabolisme de l'alcool étudié dans la pharmacologie.

Il n'a été observé aucun signe neurologique, aucune augmentation de la tension artérielle, ni alopecie après des doses importantes.

Nous ne nous sommes pas servis de la voie parentérale, mais les auteurs l'ayant utilisée n'ont pas remarqué d'irritation locale (Martz).

Nous avons résumé, en un tableau, les différentes manifestations d'intolérance ; les motifs d'arrêt y sont soulignés.



COURS DES LEUCOCYTES sous TRAITEMENT au Ro 4-6467.

EN CONCLUSION

Nous avons donné de la Méthylhydrazine à 31 malades, le plus souvent à la phase terminale de leur affection. Celles-ci étaient très diverses. La Méthylhydrazine fut prise par voie

orale, à la dose quotidienne maxima de 250 mg. Le produit donne souvent, dès le début, des manifestations d'intolérance digestive dont l'intensité, dans 5 cas, nous a contraint d'interrompre le traitement.

La Méthylhydrazine provoque une diminution du nombre des leucocytes et des plaquettes à partir de 6 g en moyenne. Les troubles hématologiques sont cause de l'arrêt de la médication dans 8 cas. Mais ces troubles se restaurent spontanément en l'espace de vingt jours après l'interruption du produit. La tolérance hématologique règle ainsi la posologie totale. Par ailleurs, la prise de Méthylhydrazine a donné lieu à d'autres manifestations transitoires, peu gênantes.

TOLÉRANCE

Cas	Nombre de leucocytes par 1000		Nombre de plaquettes par 1000		Nausées Vomissements		Incidents divers	Dose totale en g
	avant	après	avant	après				
1	7,2	0,8	114	110	—	—		8,9
2	5,6	1	30	3	—	—		10,3
3	9,5	10,8	201	202	—	—		3
4					+	++	gastralgies anorexie	0,9
5					+	++	anorexie	0,55
6								2,5
7	4	2,5	100	12				2,5
8	10,3	4,4	560	155			anorexie	4,6
9	8,6	3,8	225	60	+	+		5,25
10	3,6	8,6	43	62	+			4,2
11	5,1	2,8	150	46	+			12,85
12	3,8	8,2	224	380			gastralgies	8,5
13	6,6	6	450	300			accès vaso- moteur	7
14					+	++	gastralgies	1
15	4,4	2,6	40	200				15
16	12	6	330	300				7,5
17	20,4	12,8	125	9	++	+	gastralgies	3,5
18	6	2,7						0,75
19	7,7	12	248	330				8
20	33	32	5	10				2,75
21					+	++		0,15
22	5	4,3	31	27	++		gastralgie, sueur	3,3
23	4,7	6	200	280	+		accès vaso- moteur	4,25
24	9,2	3,6	370	86	+		sueur, éruption gastralgie	6,5
25	6,9	15	290	456				3
26	9	10	262	333				3,5
27	6,4	0,9	245	36				9
28	7,8	9,2	106	86	++	++	gastralgie	3,25
29	8,4	0,8	305	2				8
30	5,4	5,2	225	225				5,25
31	9,3	7,1	460	250			sueurs	15

CHAPITRE III

LES RESULTATS SUIVANT LES INDICATIONS

A) Les résultats dans la maladie de Hodgkin

L'essai porta sur quatorze sujets : quatre ne purent le poursuivre en raison de vomissements incoercibles. Dix cures thérapeutiques furent continuées un temps suffisant pour juger du résultat.

La phase d'évolution est variable. Dans quatre cas, la Méthylhydrazine fut administrée à la phase terminale (cas n^{os} 2-7-9-10), dans trois autres à la cinquième poussée évolutive (cas n^{os} 1-8-11), les trois derniers à la troisième poussée. Il faut donc noter cette prédominance des phases terminale et préterminale.

L'ancienneté de l'affection, son stade évolutif avaient dirigé les thérapeutiques antérieures : la Radiothérapie (10 cas), l'Endoxan (3), le Chloraminophène (2), la Vincalécoblastine (7). Leurs effets en avaient été variables.

La plupart de nos sujets sont à une époque avancée de la maladie. Les localisations ou les symptômes sont multiples. Il est donc difficile de dissocier l'action suivant les localisations.

1° ACTION SUR LES SIGNES GÉNÉRAUX :

— la défervescence thermique : maintes fois la température est à 40° lors de la rechute ; le retour (aidé souvent par la corticothérapie ou la phénylbutazone), puis le maintien à son niveau normal, sont obtenus dans 5 cas sur 8 (cas n^{os} 1-2-3-11-13) ;

— la vitesse de sédimentation s'est ralentie dans 4 cas sur 10 (cas n^{os} 1-2-3-13) ;

— le prurit, présent dans 2 cas (3-13), disparaît après une semaine de traitement ;

— la Méthylhydrazine a eu un effet favorable sur l'état général dans 6 cas sur 8^{os} (n^{os} 1-2-3-11-12-13) : l'asthénie plus ou moins intense, le manque d'entrain, l'anorexie cause de la perte de poids disparaissent assez rapidement ; le malade se sent transformé.

2° ACTION SUR LES LOCALISATIONS DIVERSES :

Les adénopathies superficielles ont régressé dans 3 cas sur 4 (cas n^{os} 1-3-12) ; la diminution fut totale ou partielle selon l'importance du volume initial ;

nous avons eu 3 cas avec une splénomégalie très volumineuse ; dans 2 cas, la disparition a été complète (n^{os} 2-3) ;

une atteinte hépatique dans le cadre de la maladie de Hodgkin, avec ictère franc et hépatomégalie, a été très améliorée et rapidement (n^o 10) ;

un cas d'ictère hémolytique tout à fait terminal n'a guère été influencé (n^o 7), mais un autre cas complexe (peut-être à la fois hémolytique et rétionnel) a été nettement amélioré par le médicament (n^o 2) ;

la Méthylhydrazine n'a eu aucun effet sur une localisation pleurale (n^o 9) ;

nous avons noté une action indiscutable sur une localisation pulmonaire dans 2 cas (n^{os} 11-13) sur 4 ; et, dans un cas, celle sur une adénopathie médiastinale (n^o 12) ;

la paraplégie (n^o 1) observée dans un cas a rétrocedé ;

les manifestations d'une localisation osseuse vertébrale, avec douleurs lombaires et marche pénible, sont améliorées (n^o 8) ;

nous n'avons pas observé d'amélioration ou d'aggravation de l'anémie présente dans tous les cas.

Nous avons remarqué que la Méthylhydrazine agit seulement après un délai de 15 à 20 jours, soit pour une dose de 3 g environ.

Nous avons résumé ces observations en un tableau. Nous réunissons ainsi les arguments objectifs, c'est-à-dire les adénopathies superficielles ou profondes (A.D.P.) et les divers

signes de localisations (L.D.), l'état général (E.G.), la vitesse de sédimentation (V.S.) et la température (T°).

MALADIE DE HODGKIN

Cas	Age Sexe	Durée de l'affection	Traitements antérieurs	Dose totale en g Ro4-6467	Effets sur				E.G.	Amélioration d'ensemble
					A.D.P.	L.D.	V.S.	T°		
1	16 M	9 ans	Caryolysine Radiothérapie Velbé	8,9	+	+			+	+
2	24 M	4 ans	Caryolysine	10,3		+		+	+	+
3	30 F	4 ans	Radiothérapie	3	+	+	+	+	+	+
4	53 F	1 an		0,9			intolérance			
5	25 F	8 ans		0,15			intolérance			
6	58 F	4 ans		2,5			intolérance			
7	31 M	2 ans	Radiothérapie	2,5	—	—	—	—	—	—
8	17 M	4 ans	Radiothérapie Chloraminophène	4,6	+	+	—		+	+
9	30 F	2 ans	Caryolysine Endoxan	5,25	—	—	—	—	—	—
10	37 F	3 ans	Radiothérapie Endoxan Velbé	4,20		+	+		+	+
11	30 F	3 ans	Endoxan Radiothérapie	8,85	+	+	—	+	+	+
12	38 M	1 an	Caryolysine	3,5	+	—		+	—	+
13	36 M	3 ans	Velbé	4		—	+	+	+	+
14	23 M	18 mois	Velbé	1			intolérance			

3° ETUDE COMPARATIVE AVEC CERTAINS TRAITEMENTS ANTÉRIEURS :

Dans certains cas, l'inefficacité d'un traitement nous a conduit à essayer la Méthylhydrazine. Nous en donnons quelques exemples. Ainsi, dans 2 cas, la Méthylhydrazine seule

a donné les mêmes résultats que la Caryolysine et la Radiothérapie antérieures.

Cas n° 1 : la paraplégie, apparue pendant le traitement par la Vincalécoblastine, a régressé sous Radiothérapie vertébro-dorsale (3.000 r) et lombo-sacrée (3.200 r), complétée par 15 mg de Caryolysine ; lors de la rechute, 8,9 g de Méthylhydrazine ont donné le même résultat.

Cas n° 8 : la localisation osseuse, avec syndrome pyramidal, régressa après une cure de Caryolysine, associée à 3.200 r centrés sur les huitième et neuvième vertèbres dorsales ; 4,6 g de Méthylhydrazine obtiennent le même résultat lors de la rechute.

Dans 2 cas, la Méthylhydrazine fut prescrite à la suite de l'inefficacité de la Caryolysine ; dans un cas (n° 9), 5,25 g de méthylhydrazine a été aussi inactive sur la localisation pleurale ; par contre (n° 2), un ictère hémolytique à la phase terminale régressa sous l'action de la Caryolysine (30 mg) et du Solumédrol, régression ayant duré 20 jours ; la rechute, peut-être plus complexe (facteur rétionnel ?), est traitée par 10,3 g de Méthylhydrazine ; la rémission fut de deux mois et demi.

Nous rapportons un cas (n° 13) où le malade est depuis huit mois en traitement avec la Vincalécoblastine ; la rechute, apparue sous ce traitement, nous a fait essayer la Méthylhydrazine, dont l'effet fut excellent après un bref délai.

Par ces quelques exemples, on peut remarquer qu'un traitement immédiatement antérieur ne nuit pas à l'action de la Méthylhydrazine : *il n'y a donc pas de résistance croisée*, fait capital, surtout lorsqu'on s'adresse à des malades en phase avancée ou même terminale.

4° LES RÉSULTATS GLOBAUX :

Sur 10 essais thérapeutiques poursuivis assez longtemps, on compte :

- 2 rémissions apparemment complètes,
- 6 rémissions partielles,
- 2 échecs complets.

Un effet notable a donc été obtenu dans 8 cas sur 10 et dans 2 cas l'échec est total.

EN CONCLUSION

La Méthylhydrazine est un bon moyen thérapeutique dans la maladie de Hodgkin. Les rémissions qu'elle induit sont fréquentes. Il est difficile de connaître leur durée, car le recul est insuffisant et, en outre, la prescription a été le plus souvent faite lors de la phase terminale. Les effets se sont manifestés autant sur les signes généraux que sur les différentes localisations. Souvent le malade se sent transformé rapidement.

Il n'y a pas de résistance croisée avec la Vincalécoblastine, les alcoylants, la Radiothérapie.

La tolérance est relativement bonne, mais le risque d'aplasie myéloïde implique une surveillance hématologique régulière.

Le médicament est donc indiqué, surtout et jusqu'à preuve du contraire, dans les formes disséminées et radorésistantes. En effet, la Radiothérapie conserve toute sa valeur dans les formes localisées et débutantes. Par rapport aux autres agents chimiothérapiques, on peut avoir ses préférences car, et c'est là le point important, il sera toujours temps d'utiliser la Méthylhydrazine, qui peut se substituer à un autre agent chimiothérapique, si celui-ci est mal supporté ou inopérant, car il n'y a pas de résistance croisée.

B) Les résultats dans d'autres variétés d'hématosarcomes ou tumeurs malignes

La Méthylhydrazine est donnée dans d'autres variétés d'hématosarcomes ou tumeurs malignes : Réticulose maligne (2 cas), Réticulosarcome (3 cas), Lymphosarcome (4 cas), Mélanosarcome (2 cas), et un cas mal classé d'envahissement tumoral sarcomateux atypique. La diversité de ces affections fait que le nombre de malades par maladie est peu élevé et qu'il est difficile d'en tirer des conclusions sur l'efficacité propre à chaque maladie. Sur 12 malades, la cure thérapeutique fut assez longue dans 10 cas pour pouvoir juger. En effet, l'into-

lérance digestive fut, une fois (cas n° 21), à l'origine de l'exclusion ; l'autre fois (cas n° 18), ce fut une leucopénie sévère d'emblée. Les malades, comme dans la maladie de Hodgkin, étaient à une phase avancée et même 6 d'entre eux étaient à la phase terminale ou préterminale.

Ces affections sont très voisines : les signes généraux sont les mêmes, les localisations semblables, aussi avons-nous groupé l'action de la Méthylhydrazine sur ces signes généraux communs. Et ensuite, nous l'avons détaillée dans chaque type d'affection.

1° ACTION SUR LES SIGNES GÉNÉRAUX :

Elle fut pratiquement nulle ; en effet :

— la défervescence thermique, sur les cinq cas (n°s 19-20-22-24-25), où la température était élevée, ne s'est jamais produite) ;

— la vitesse de sédimentation est restée accélérée dans ces mêmes cas ;

— l'amélioration de l'état général n'est notée que dans un seul cas (n° 15) sur 7.

2° ACTION DANS CHAQUE TYPE D'AFFECTION :

— nous avons donné de la Méthylhydrazine dans 2 cas de Réticulose maligne. Nous avons obtenu un effet loco-régional notable (n° 15). Le produit a fait régresser une masse abdominale ganglionnaire importante, accompagnée d'ascite et d'œdèmes des membres inférieurs ; cette amélioration, obtenue après trois semaines de traitement, persiste encore actuellement. Par contre, dans le deuxième cas (n° 16) les adénopathies superficielles n'ont pas régressé ;

— nous avons essayé la Méthylhydrazine dans 3 cas (n°s 17-18-19) de Réticulosarcome. Ces 3 cures se sont soldées par un échec. Nous avons même assisté à une aggravation de la maladie et à son extension ;

— nous avons eu un effet notable (cas n° 23) sur les trois cures thérapeutiques de Lymphosarcome : les adénopathies

superficielles ont régressé après la prise de 1,5 g de Méthylhydrazine. Dans les deux cas (n^{os} 22-24) le produit a été sans action sur les adénopathies, elles étaient d'ailleurs plus volumineuses que dans le premier cas ;

— la Méthylhydrazine a été inactive dans les deux cas de Mélanosarcome (n^{os} 25-26) ;

— nous avons donné de la Méthylhydrazine dans un cas de processus tumoral sarcomateux atypique (n^o 20), dont la symptomatologie était celle d'une hémopathie maligne. Le produit n'a apporté aucune amélioration.

Nous avons résumé en un tableau l'action de la Méthylhydrazine sur ces divers hématosarcomes ou tumeurs malignes. Nous avons jugé les effets sur les adénopathies (A.D.P.), les localisations diverses (L.D.), la vitesse de sédimentation (V.S.), la température (T°), l'état général (E.G.).

Etude comparative avec certains traitements antérieurs ou postérieur.

Les malades à qui fut donnée de la Méthylhydrazine, étant tous à une phase avancée de leurs maladies, ont eu de multiples traitements antérieurement.

Dans le cas n^o 23 (lymphosarcome) par exemple, l'inefficacité d'une cure de Chloraminophène ayant duré 5 mois, complétée par la Radiothérapie (2.850 r) sur les adénopathies sus-claviculaires et cervicales, nous a conduit à essayer la Méthylhydrazine. Après 2 g, les adénopathies ont presque totalement disparu.

Par contre, l'inefficacité de la Méthylhydrazine nous a fait reprendre les traitements dont nous avons plus l'expérience.

Cas n^o 16 : 7,5 g de Méthylhydrazine sont sans effet sur des adénopathies superficielles ; la Radiothérapie, commencée à la fin de la cure du produit, a entraîné leur disparition.

La Méthylhydrazine n'a pas eu l'effet favorable escompté, effets obtenus antérieurement par d'autres médicaments, mais, dans les deux cas que nous rapportons ci-dessous, les malades étaient à la phase terminale.

Cas n^o 19 : en mars 1964, une cure de Caryolysine (31 mg), complétée en mai de la même année par la Radiothérapie, per-

Cas	Sexe	Durée de l'affection	Traitement antérieur	Dose totale	Effets sur					Amélioration d'ensemble
	Age			en g Ro4-6467	A.D.P.	L.D.	V.S.	T°	E.G.	
Réticulose maligne										
15	57 F	3 ans	Corticoïdes Butazolidine Diurétique	13,2	+	+			+	+
16	38 F	3 ans		7,5	—	—	—	—	—	—
Réticulo sarcome										
17	30 M	4 mois	Splénectomie	3,5	—	—	—	—	—	—
18	70 M	4 ans		0,75	Leucopénie d'emblée					
19	21 M	2 ans	Radiothérapie	8	—		—		—	—
Tumeur sarcomateuse atypique										
20	18 M	15 jours		2,75	—	—	—	—	—	—
Lympho sarcomatose										
21	16 M	2 ans		0,15	intolérance					
22	64 M	9 ans	Endoxan							
23	61 F	8 mois	Caryolysine Chloraminophène	3,3 4	— +	—	—	—	—	—
24	38 F	9 ans	Radiothérapie Velbé Radiothérapie	6,5	—	—	—	—	—	—
Mélanosarcome										
25	59 M	1 mois		3,	—	—	—	—	—	—
26	66 M	18 mois		3,5	—					—

mirent la régression des troubles de la marche et des douleurs. Lors de la rechute, à la phase terminale, 8 g de Méthylhydrazine n'ont pas donné d'amélioration.

Cas n° 24 : les volumineux œdèmes des membres inférieurs dus à ce lymphoblastosarcome inguinal diminuèrent, en octobre 1963, sous l'action de la Vincalcoblastine ; en février 1964, sous celle de la Radiothérapie inguinale bilatérale (3.200 r). En juin, lors de la reprise évolutive, la Méthylhydrazine fut inactive.

Par ces quelques exemples, on peut remarquer qu'un traitement immédiatement antérieur à la Méthylhydrazine ne nuit pas à l'action de celle-ci, mais aussi qu'un traitement immédiatement postérieur à la Méthylhydrazine peut agir aussi. Il n'y a pas de résistance croisée, comme nous l'avons déjà remarqué dans l'étude des résultats de la maladie de Hodgkin.

Résultats globaux.

Sur les 10 cures thérapeutiques nous avons, globalement, les résultats suivants :

- effets notables : 2,
- échecs : 8.

Ces résultats, par affection, se décomposent de la façon suivante :

	<i>cures effets échecs</i>		
Réticulose maligne	2	1	1
Réticulosarcome	2	0	2
Lymphosarcome	3	1	2
Mélanosarcome	2	0	2
Tumeur sarcomateuse	1	0	1
	10	2	8

EN CONCLUSION

Nous avons prescrit de la Méthylhydrazine dans 5 variétés d'affection que nous avons arbitrairement groupées, en arguant d'un certain lien de parenté, sauf en ce qui concerne le Mélanosarcome. Le nombre de malades par affection est peu élevé. Ils sont tous à une phase avancée de leurs maladies. Il nous est donc difficile d'en tirer des conclusions. La seule localisation influencée furent certaines adénopathies, et encore avec une fréquence assez faible (2 cas seulement).

L'absence de résistance croisée vis-à-vis des autres traitements permet cependant à ce produit d'être essayé dans ces types d'affection, surtout en phase avancée.

C) Les résultats dans le Myélome

L'utilisation de la Méthylhydrazine dans le Myélome n'est pas classique. Nous faisons état d'une expérimentation que nous sortons dans le cadre du Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse.

Nous avons essayé la Méthylhydrazine chez 5 malades : 3 d'entre eux ont un Myélome de type γ (n^{os} 28-29-31), les deux autres sont de type β (27-30). Nous avons poursuivi les cures thérapeutiques un temps suffisant pour juger du résultat, sauf dans un cas (n^o 28) où la Méthylhydrazine a aggravé la détérioration de l'état général par les vomissements importants qu'elle provoqua et l'augmentation de l'azotémie (ceci malgré une amélioration probable des troubles propres du Myélome). Pour 3 de nos sujets, la Méthylhydrazine fut le premier traitement.

1° ACTION SUR LES SIGNES GÉNÉRAUX ET FONCTIONNELS :

La Méthylhydrazine a une action indiscutable sur la douleur, présente dans 4 cas (27-28-29-31), intense, de siège variable. La douleur a disparu 6 à 15 jours après le début du traitement). Cette période d'accalmie a duré de 3 mois (n^{os} 27-31) à 4 mois (n^o 29). Ces malades, parfois grabataires, ont pu se lever ou reprendre une activité normale. La Méthylhydrazine fut donnée seule, sauf dans un cas où elle fut ajoutée à une corticothérapie ancienne, peu efficace (31) ; ce sujet, que le Palfium ne calmait pas, était en effet sous Célestène avant d'être à la Méthylhydrazine, qui eut une action nette sur la douleur.

Dans un cas (n^o 29), la température à 38°5 en début de traitement, est revenue à la normale et s'y est maintenue.

2° ACTION SUR L'ANÉMIE :

L'anémie est présente dans 4 cas (n^{os} 27-28-29-30). La Méthylhydrazine ne l'a ni améliorée, ni aggravée.

3° ACTION SUR LE TAUX DES PLASMOCYTES MÉDULLAIRES :

Dans un cas (n° 27), ce taux a diminué de 80 % à 25 %, mais est-ce lié à l'action de la Méthylhydrazine ou à une variation spontanée de ce taux, comme il est fréquent (variation liée aussi à l'incertitude des examens médullaires) ?

4° ACTION SUR LES ANOMALIES PROTIDIQUES :

La vitesse de sédimentation n'a pas été influencée par la Méthylhydrazine. Elle est restée élevée.

La protéinurie est aggravée dans un cas (n° 31) : à 7 g/l au début du traitement, elle a atteint 35 g/l à la fin de la cure.

A l'électrophorèse sérique, on note :

Cas n° 30 : le pic des β Globulines n'a pas diminué ;

Cas n° 31 : tracé de γ Myélome, les anomalies protéiques persistent ;

Cas n° 28 : aucune amélioration du tracé de ce γ Myélome ;

Cas n° 27 : l'électrophorèse est améliorée : deux mois après l'arrêt du traitement, la β -2 A Globulines a disparu, et la protéine de Bence-Jones apparaît en quantité importante dans le sérum ;

Cas n° 29 : le tracé de γ Myélome n'est pas typique ; un mois après l'arrêt du traitement le tracé est normal, mais la modification ne semble pas être nette et indiscutable ; on ne peut donc pas conclure à des modifications des globulines sériques anormales.

Un tableau résume ces différentes actions sur les douleurs (I), l'anémie (II), le taux des plasmocytes médullaires (III), de l'électrophorèse (IV), de la vitesse de sédimentation (V).

Cas	Age	Sexe	Dose Totale	Effets sur				
				R04-6467	I	II	III	IV V

27	40	M	9 g		+	—	+	+	—
28	61	F	3,25		+	—	—	—	—
29	64	F	8		+	—			—
30	65	M	5,25			—	—	—	—
31	30	M	15		+	—	—	—	—

Pour pouvoir interpréter les résultats, il faut un recul de 2 mois au minimum après le début de la deuxième cure (cas n^{os} 27-29-31). Dans un cas (n^o 28), après une période d'amélioration très nette des douleurs et de la marche, l'état général s'est rapidement dégradé et la malade décéda. Dans l'autre cas (n^o 30), reparti après la cure de Méthylhydrazine, nous avons appris que l'état du malade s'est aggravé.

Il est difficile de considérer comme critère suffisant d'efficacité les améliorations portant uniquement sur des signes subjectifs (asthénie, douleurs), soit sur le taux des plasmocytes médullaires soumis à de grandes variations spontanées. Pour conclure à l'action favorable du traitement, il faut exiger des modifications nettes et indiscutables des globulines sériques anormales.

Etude comparative avec certains traitements antérieurs ou postérieurs.

Dans 3 cas (n^{os} 30-28-29), la Méthylhydrazine fut le premier et unique traitement mais, dans les 2 autres cas, diverses thérapeutiques ont été essayées.

Cas n^o 27 : en février 1962, le malade a pris du Melphalan (30 mg) : les douleurs avaient disparu ainsi que la globuline pathologique. Les douleurs, réapparues, furent calmées par le Cortancyl et la Radiothérapie (2.200 r) sur la colonne vertébrale ; 9 g de Méthylhydrazine a donné le même résultat sur les douleurs et sur la globuline pathologique lors de la rechute.

Une deuxième cure, sept semaines après la fin de la première, fut entreprise, les douleurs ayant réapparu. Or, la Méthylhydrazine (3,5 g) n'a eu aucune action sur la douleur. Le contraste est très frappant avec la cure antérieure dans laquelle les douleurs avaient disparu en 6 jours. Y a-t-il eu une résistance à la Méthylhydrazine ? C'est probable, d'autant qu'expérimentalement le développement d'une résistance de la tumeur à l'égard du produit fut observé.

Cas n^o 31 : le Célestène et l'Endoxan avaient calmé des lombalgies en juin 1963. La Méthylhydrazine a eu une action identique mais plus spectaculaire.

Cas n° 30 : la Méthylhydrazine n'a eu aucun effet sur l'intense asthénie de ce sujet. Le Cortancyl n'a pas donné plus de résultat.

Par ces quelques exemples on peut noter qu'il n'y a pas de résistance croisée, mais il y a eu peut-être développement d'une résistance vis-à-vis du produit.

Les résultats globaux :

	γ Myélome	β Myélome
Total malades traités	3	2
Ininterprétables	1	1
Echecs	2	0
Efficacité		1

CONCLUSION

Nous avons essayé la Méthylhydrazine dans 5 cas de Myélome. Ce produit a eu souvent une action heureuse au point de vue subjectif, en particulier sur la douleur ou encore sur l'état général, mais n'a eu qu'une influence minime sur les troubles objectifs (infiltration plasmocytaire, dysprotéïnémies). La Méthylhydrazine ne fait pas courir de grands risques au malade, mais il est nécessaire de surveiller régulièrement l'état hématologique du sujet, et l'arrêt du traitement permet la restauration des troubles sanguins. La Méthylhydrazine est plus maniable que le Melphalan, beaucoup plus toxique, et semble donner les mêmes résultats. L'action obtenue sur la dysprotéïnémie fut le fait et du Melphalan et de la Méthylhydrazine.

La Méthylhydrazine rentre ainsi dans l'arsenal de la chimiothérapie du Myélome comme l'Uréthane, premier produit proposé, les moutardes azotées comme la Caryolysine à l'action rapide et vite jugée, l'Endoxan, le Melphalan à manier avec prudence.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

CAS N° 1. — B... Anselme, ♂ 16 ans (n° 20445).

Maladie de Hodgkin, ancienne, à la période terminale, avec paraplégie, très nettement améliorée par 8,9 g de Méthylhydrazine, bien supportée. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin, évoluant depuis 9 ans, à forme cervico-médiastinale et adénopathie vertébrale à la lymphographie. En mars 1964, rachialgies intenses. Essai de la Vincaléucoblastine (16 injections). Au cours de ce traitement, constitution d'une paraplégie. La radiothérapie vertébro-dorsale et lombo-sacrée (3.200 r) l'améliore. En juin 64, rechute : l'état général est très atteint, l'asthénie intense malgré le Médrol et l'Endoxan, la marche difficile, apparition de troubles sphinctériens, adénopathies axillaire et sus-claviculaire droite. Température à 38°5, anémie à 2,4 M. La vitesse de sédimentation est à 55 %.

Le malade est mis à la Méthylhydrazine le 5 juin 1964. Après 2 mois de ce traitement (21 août), il a pris 8,9 g de Méthylhydrazine. L'état général est correct, la paraplégie est très nettement améliorée, la marche est possible, la miction volontaire, les adénopathies ne sont plus perçues, la température est normale, la vitesse de sédimentation aussi ; l'anémie persiste.

Il n'y a pas eu d'intolérance digestive.

Après 5,5 g, la leucopénie sévère (800) nous a contraint à interrompre momentanément le traitement. En 2 semaines, sous Leuco 4 et A.D.N., la perturbation hématologique étant corrigée (5.000 Leucocytes), on reprend le traitement.

CAS N° 2. — D... Jean-Paul, ♂ 24 ans (n° 20552).

Maladie de Hodgkin, ancienne, à la phase terminale, avec anémie hémolytique, ictère secondaire, peut-être rétionnel, et splénomégalie, nettement améliorée par 10,3 g de Méthylhydrazine, bien tolérée. Après arrêt de la Méthylhydrazine, évolution irréversible. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin, diagnostiquée en mars 1960, à localisation médiastinale et abdominale. En mai 1964, état général très

atteint, température à 39°5, vitesse de sédimentation 56 %, ictère peut-être à la fois hémolytique et rétentionnel, splénomégalie à 4 travers de doigts, anémie (3 m), thrombopénie (30.000). Début de la Méthylhydrazine le 8 mai. Un mois après le début du traitement l'ictère, la splénomégalie ont totalement disparu, la température est normale, ainsi que la vitesse de sédimentation. Cet état se maintient pendant 3 semaines. Dès l'arrêt de la Méthylhydrazine (23 juin), dose totale 10,3 g, des adénopathies carotidiennes apparaissent, ainsi que la splénomégalie. Evolution irréversible. DÉCÈS.

La Méthylhydrazine est bien supportée.

L'arrêt du traitement est dû à une leucothrombopénie sévère, 1.000 leucocytes, 30.000 plaquettes, apparue après 10 g. Le traitement ne peut être repris.

CAS N° 3. — F... Paulette, ♀ 30 ans (n° 20783).

Troisième poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin évoluant depuis 4 ans, avec adénopathies superficielles, splénomégalie, prurit ayant parfaitement régressé après 3 g de Méthylhydrazine bien supportée.

Généralisation d'une maladie de Hodgkin, avec adénopathies cervicale et axillaire bilatérale, inguinale, médiastinale, accompagnées d'une image infiltrative de la base droite, pelvienne et lombaire à la lymphographie ; splénomégalie importante à un travers de main, prurit, accès fébriles, anémie à 2,9 M. Température à 38°5, vitesse de sédimentation à 55 %.

Début du traitement à la Méthylhydrazine le 26 mai 1964. Après 3 g (arrêt le 14 juin), les adénopathies superficielles sont en régression complète, l'image pulmonaire a disparu, la température est normale, le malade n'a plus de démangeaisons, la splénomégalie n'est plus qu'à 3 travers de doigts. La vitesse de sédimentation est à 10 %.

La radiothérapie complémentaire abdominale et cervicale est décidée.

La tolérance digestive, hématologique, est parfaite.

CAS N° 4. — F... Régine, ♀ 53 ans (n° 20140).

L'intolérance digestive nécessite l'arrêt de la Méthylhydrazine donnée au cours d'une maladie de Hodgkin, récente, à localisations multiples.

Maladie de Hodgkin, diagnostiquée en 1963, avec localisations cervicale droite, médiastinale, lombaire et pelvienne à la lymphographie, splénomégalie. Le traitement débute le 25 juin, est arrêté le 11 juillet. La dose totale est de 1 g.

Intolérance digestive avec vomissements et douleurs épigastriques dès le début, anorexie. Nous n'avons pu dépasser 100 mg/jour.

CAS N° 5. — G... Maryse, ♀ 25 ans (n° 20607).

L'intolérance digestive nous contraint d'interrompre l'essai de la Méthylhydrazine dans une maladie de Hodgkin ancienne.

L'essai a duré 4 jours. D'emblée, la prise de Méthylhydrazine a entraîné des vomissements non calmés par des antiémétiques, entraînant une perte de l'appétit.

CAS N° 6. — G... Jeanne, ♀ 58 ans (n° 20053).

La Méthylhydrazine doit être interrompue, les troubles digestifs, dans cette maladie de Hodgkin, étant trop intenses.

Maladie de Hodgkin remontant à 1960, avec envahissement des ganglions iliaques et prévertébraux lombaires à la lymphographie. La Vincalécoblastine entraîna un accident d'intolérance en janvier 64.

Le 24 août, dès la prise de Méthylhydrazine, vomissements incoercibles. Un deuxième essai est fait ; les mêmes effets se sont reproduits.

CAS N° 7. — N... Gabriel, ♂ 31 ans (n° 20903).

Maladie de Hodgkin, récente, à la phase terminale, avec ictère hémolytique et splénomégalie non influencés par 2,5 g de Méthylhydrazine, bien supportée. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin, diagnostiquée en 1963, à localisations axillaire, abdominale et splénomégalie. En juin 1964, baisse subite de l'état général avec prostration, hyperthermie, splénomégalie à 3 travers de doigts, ictère franc ; anémie aiguë 1,8 M, leucopénie (4.000), thrombopénie (10.000).

Mis le 2 juillet à la Méthylhydrazine. Après 2,5 g, tous les signes se sont aggravés. DÉCÈS.

La tolérance digestive est bonne.

La diminution du nombre des leucocytes (2.500) et des plaquettes (12.000) n'a pas la Méthylhydrazine pour unique cause.

CAS N° 8. — M... Roland, ♂ 17 ans (n° 17564).

Quatrième poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin, ancienne, avec paraparésie améliorée après 4,6 g de Méthylhydrazine bien supportée.

Maladie de Hodgkin à localisations cervico-médiastinales, avec image pulmonaire et syndrome pyramidal. Rechute en août 1964 :

réapparition de douleurs lombaires, la marche est très pénible, prurit sur les bras, les jambes et la figure, la température élevée a été ramenée à la normale après une cure de Chloraminophène.

Le 12 août, début du traitement. L'amélioration est apparue après 5 semaines (dose totale = 4,6 g). Le prurit a disparu, les douleurs lombaires aussi. La marche est normale. L'image de l'infiltration pulmonaire persiste. La température est restée normale.

La tolérance digestive est correcte, si ce n'est une baisse de l'appétit.

Le nombre de leucocytes diminue, passant de 10.300 en début de traitement à 4.000 lors de l'interruption. Deux semaines après, la leucopénie est corrigée : 6.600 leucocytes. Le nombre de plaquettes a diminué, passant de 560.000 à 155.000.

CAS N° 9. — R... Marie, ♀ 30 ans (n° 19666).

Maladie de Hodgkin, à la phase terminale, évoluant depuis 2 ans, généralisée avec épanchement pleural gauche, non influencé par 5,25 g de Méthylhydrazine mal supportée. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin connue depuis 2 ans. En avril 64, constitution d'une pleurésie gauche, avec toux, douleurs cervico-dorsales intenses, causes d'un état général très mauvais. De plus, réapparition d'adénopathies cervicale et axillaire, mais pas de température. La Caryolysine, essayée, n'a eu aucun effet sur la pleurésie gauche.

On commence la Méthylhydrazine le 22 mai 64, pour finir le 29 juin. Dose totale = 5,25 g. Sous traitement, l'épanchement pleural devient bilatéral et nécessite une ponction journalière. La température s'élève progressivement pour atteindre 40°, les adénopathies superficielles persistent. La Caryolysine (25 mg) est substituée à la Méthylhydrazine mais n'apporte aucune amélioration. DÉCÈS.

La tolérance digestive semble en rapport avec le très mauvais état général. La dose journalière varie.

La Méthylhydrazine est arrêtée en raison de la leucopénie (3.800 leucocytes, 8.600 en début de traitement) et de la thrombopénie (60.000 plaquettes, 225.000 avant Méthylhydrazine). Les troubles hématologiques ne sont pas améliorés mais aggravés.

CAS N° 10. — R... Marinette, ♀ 37 ans (n° 19009).

Maladie de Hodgkin à la phase terminale, avec atteinte hépatique, très nettement améliorée mais d'une façon éphémère, par 4,2 g de Méthylhydrazine, bien supportée. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin connue depuis 1961, équilibrée jusqu'à présent par l'Endoxan et la corticothérapie. En juin 64, apparition d'un ictère franc, avec hépatomégalie à 4 travers de doigts,

mais ni splénomégalie ni d'adénopathie superficielle. La vitesse de sédimentation est accélérée, pas de température.

On commence la Méthylhydrazine le 21 juin ; un essai de Vincalécoblastine est interrompu par intolérance à la troisième injection. Après 15 jours de traitement, dose totale = 4,2 g, l'ictère disparaît, l'hépatomégalie n'est plus qu'à un travers de doigt, l'état général s'est amélioré. Mais cette phase d'amélioration est transitoire.

La Méthylhydrazine est assez bien supportée, quelques vomissements en début de traitement peuvent être liés au produit.

La thrombopénie, à 43.000 en début de traitement, n'a pas été aggravée. Les leucocytes ne sont pas influencés.

CAS N° 11. — Si M... Colette, ♀ 30 ans (n° 18802).

Maladie de Hodgkin à la cinquième poussée évolutive, avec nouvelle atteinte pulmonaire, manifestations purpuriques, anémie, améliorée après 12,85 g de Méthylhydrazine, bien supportée, autorisant un traitement d'entretien.

Maladie de Hodgkin, diagnostiquée en 1961, avec adénopathie médiastinale et envahissement lombo-iliaque à la lymphographie. En juillet 64, l'état général se dégrade, la malade tousse. Purpura et pétéchies disséminées. La radio pulmonaire montre l'existence de quelques éléments floconneux et une atélectasie en bande à droite. Température à 38°, vitesse de sédimentation à 55 %. Il n'y a ni adénopathie superficielle, ni splénomégalie.

On préfère la Méthylhydrazine, la Vincalécoblastine essayée étant mal tolérée. Le traitement débute le 4 juillet 1964.

Après un mois de traitement (8,8 g) l'état général s'améliore, l'image pulmonaire s'atténue, la température est normale, la vitesse de sédimentation est accélérée. Mais l'état restant précaire, la Méthylhydrazine est poursuivie à dose journalière variable en cure d'entretien. Le 1^{er} octobre, la dose totale est de 12,85 g.

La Méthylhydrazine est bien supportée, pas de troubles digestifs. Le nombre de leucocytes diminue sous M.H., passant de 5.000 à 3.900. Le nombre des plaquettes suit la même évolution, passant de 150.000 à 55.000.

La diminution de la dose permet une correction de la leucothrombopénie ; nous pouvons poursuivre la cure d'entretien.

CAS N° 12. — B... Ernest, ♂ 38 ans (n°).

Maladie de Hodgkin, récente, généralisée, avec de volumineuses adénopathies cervico-sus-claviculaires, les seules influencées par 8,5 g de Méthylhydrazine bien supportée.

Maladie de Hodgkin diagnostiquée en juillet 1963 ; la première manifestation fut des adénopathies cervico-sus-angulo-

maxillaires ayant reçu 4.000 r en janvier 1964. Nouvelle poussée avec atteinte médiastinale, accompagnée d'un syndrome de compression, atteinte du parenchyme pulmonaire, envahissement lombo-iliaque à la lymphographie et de volumineuses adénopathies cervicales et sus-claviculaires bilatérales avec induration. La diffusion interdit la radiothérapie.

On commence la Méthylhydrazine le 28 septembre, malgré la leucopénie à 3.800. Après une dose de 8,5 g, les adénopathies superficielles ont très nettement régressé, l'adénopathie médiastinale a diminué de volume. On poursuit le traitement.

Le malade s'est plaint de gastralgies peu intenses au début du traitement. Le nombre de leucocytes, après 8,5 g de Méthylhydrazine, est de 8.000 ; le nombre de plaquettes n'a pas varié.

CAS N° 13. — P... Joseph, ♂ 36 ans (n° 20522).

Troisième poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin, diagnostiquée en 1961, avec prurit, atteinte pulmonaire améliorée par 7 g de Méthylhydrazine bien supportée.

Maladie de Hodgkin connue depuis 3 ans, bien stabilisée jusqu'alors par la Vincaléucoblastine (195 cc), bien tolérée, et de la Radiothérapie. En octobre 1964, poussée fébrile, réapparition du prurit avec baisse de l'état général, toux sèche, dyspnée, et à la radioscopie une image nodulaire gauche et une autre rétrocardiaque. Température à 38°5. Vitesse de sédimentation à 55 %. Sans adénopathie superficielle ni de splénomégalie.

Le traitement débute le 18 septembre 1964. La dose totale est de 7 g au 30 octobre. L'état général est nettement amélioré, le malade reprend son activité professionnelle, le prurit a disparu, la vitesse de sédimentation à 10 %, l'image pulmonaire a régressé. La température devient normale.

Après 2 g de Méthylhydrazine le nombre de leucocytes est descendu de 6.000 à 2.800. Cette leucopénie est cause de l'arrêt momentané du traitement. Après 7 jours d'arrêt, le nombre des leucocytes est à 6.700. Le traitement est repris. Apparition de vomissement dès la prise du médicament ; ils sont calmés par un antiémétique.

Crise vasomotrice avec bouffée de chaleur, rougeur passagère mais intense de la fac, tachycardie 45 minutes après le repas, au cours duquel le malade ingéra du vin. La prise de Méthylhydrazine à jeun évite la réapparition de ces manifestations.

CAS N° 14. — M... Louis, ♂ 25 ans (n°).

L'intolérance digestive immédiate, liée à la Méthylhydrazine, ne permet pas la poursuite du traitement dans cette maladie de Hodgkin, récente, à manifestations abdominales.

Troisième poussée évolutive avec douleurs abdominales intenses, adénopathies superficielles, et température à 39°. Les deux poussées antérieures avaient été influencées par la Vincaléucoblastine.

La Méthylhydrazine est très mal supportée : vomissements incoercibles, que les antiémétiques ne calment pas, nausées, douleurs épigastriques.

CAS N° 15. — B... Marcelle, ♀ 57 ans (n° 18503).

Troisième poussée évolutive d'une réticulose maligne, avec manifestations abdominales, très nettement améliorée par 15 g de Méthylhydrazine, bien supportée.

Réticulose maligne diagnostiquée en 1961. Après la cure de Caryolysine faite à cette époque, on note une remarquable rémission sous Chloraminophène (dose totale = 1.940 mg) jusqu'à l'été 1963. A cette époque, l'apparition d'une anémie et d'une leucothrombopénie semblent signer une évolution médullaire. Depuis le 20 mars, évolution abdominale avec une ascite, un œdème des membres inférieurs, et une grosse masse ganglionnaire sous-jacente ; l'état général se maintient avec une température à 38°5. Au point de vue hématologique : anémie (3 M), leucopénie (1.800) et thrombopénie (40.000). La leucothrombopénie gêne la mise aux antimittotiques. Pendant un mois le traitement est composé de Betnésol, Butazolidine et diurétiques. La température est réduite, les œdèmes régressent légèrement, la masse ganglionnaire diminue un peu. Le 21 mai la malade est mise à la Méthylhydrazine. Après 6 g elle se sent transformée, les œdèmes ont totalement régressé, l'ascite a disparu, la masse abdominale réduite de moitié. Mais l'anémie persiste. Un traitement d'entretien est poursuivi. Au 28 octobre, la dose totale est de 15 g.

Il n'y a pas d'intolérance digestive.

La leucothrombopénie est aggravée. Après 6 g, 2.800 leucocytes et 17.000 plaquettes. On met la malade à 100 mg par jour de Méthylhydrazine au lieu de 250. Le nombre de leucocytes atteint 8.100 et les plaquettes 80.000 après un mois à cette dose.

Mais, après un mois le nombre de leucocytes diminue et après 15 g il est à 2.600. On arrête le traitement le 28 octobre. Le nombre de plaquettes, par contre, est à 200.000.

CAS N° 16. — C... Marguerite, ♀ 38 ans (n° 20743).

Réticulose maligne à localisations ganglionnaires multiples, non influencée par 7,5 g de Méthylhydrazine bien supportée.

Le 9 juin 1964 débute une poussée ganglionnaire généralisée d'une réticulose maligne, dont la première manifestation fut une tumeur isolée du triangle de Scarpa, traitée chirurgicalement. Les

adénopathies superficielles sont de siège sus-claviculaire, carotidien, axillaire droit et gauche ; les ganglions abdominaux sont envahis. Il n'y a pas de splénomégalie, ni d'adénopathie hilare. L'état général est conservé, pas de température.

La Méthylhydrazine est donnée à partir du 9 juin 64, à titre ambulatoire. Après un mois, dose totale : 7,5 g ; il n'y a aucun changement. Décision de radiothérapie complémentaire. Celle-ci fait fondre les adénopathies superficielles.

La tolérance digestive est très bonne.

Le nombre de leucocytes est passé de 12.000 en début de traitement à 6.000 à la fin. Il n'y a pas de thrombopénie.

CAS N° 17. — J... Georges, ♂ 30 ans (n° 20832).

Réticulosarcome splénique, splénectomisé en mai 64. Durant le traitement par 3,5 g de Méthylhydrazine, mal supportée, apparition d'une hépatomégalie, ascite et œdème des membres inférieurs. DÉCÈS.

L'affection a débuté en mai 64 par une splénomégalie douloureuse, volumineuse, avec leucothrombopénie. Splénectomisée. d'urgence. Mis à la Méthylhydrazine le 9 juin, après 21 jours de traitement (dose totale = 3,5 g), hépatomégalie avec douleurs abdominales, ascite, œdème des membres inférieurs. Après l'arrêt de la Méthylhydrazine, une cure de Caryolysine n'apporte aucune amélioration. DÉCÈS.

Intolérance digestive avec gastralgies et nausées.

La thrombopénie (9.000) est cause de l'arrêt du traitement.

CAS N° 18. — M... Joseph, ♂ 70 ans (n° 16720).

Réticulo-sarcome généralisé, ancien, à la première poussée évolutive, avec prurit tenace. La Méthylhydrazine provoque une leucopénie sévère : 750 mg : 2.700 leucocytes contre 6.000 au début du traitement, le 3 juin 1964.

CAS N° 19. — R... Daniel, ♂ 21 ans (n° 20776).

Réticulosarcome, à la phase terminale, avec douleurs disséminées et infiltration pleurale, non influencés par 8 g de Méthylhydrazine bien supportée. DÉCÈS.

Début, en novembre 62, d'un réticulo-sarcome par adénopathie axillaire gauche, puis manifestation pulmonaire. En mai 64, envahissement de ganglions lombaires et pelviens objectivés par la lymphographie, lésions osseuses et douleurs intenses disséminées. L'état général est encore bon malgré les accès fébriles, l'anémie. la plèvre est envahie, il n'y a pas d'adénopathies superficielles perceptibles. La radiothérapie finit en juillet 64. La disparition des douleurs est transitoire. La généralisation de l'affection, la rechute après la radiothérapie, nous font décider l'essai de la Mé-

thylhydrazine qui débute le 3 août 64. Après 8 g l'état général s'est aggravé, les douleurs augmentent, la température est toujours à 39°.

La tolérance digestive est bonne. Il en est de même au point de vue hématologique.

CAS N° 20. — C... André, ♂ 18 ans (n° 20880).

Sarcomatose à l'aspect clinique d'hétopathie maligne, non influencée par 2,75 g de Méthylhydrazine bien supportée. DÉCÈS.

Le 30 mai 64 apparition de douleurs articulaires fugaces, avec purpura des membres inférieurs, microadénopathies dans toutes les aires, nodules sous-cutanés. L'état général est mauvais, avec intense asthénie, anorexie. Température à 38°, envahissement pulmonaire, anémie, leucocytose de type myélocytaire, thrombopénie (5.000). Le myélogramme montre la nature néoplasique avec envahissement médullaire métastatique.

Le traitement, commencé le 3 juin, est arrêté le 19. La dose totale est de 2,75 g. La Méthylhydrazine est associée au Médrol et à l'Hémocaprol. L'état s'aggrave progressivement. On remplace la Méthylhydrazine par la Caryolysine, aussi inefficace.

CAS N° 21. — L... Michel, ♂ 16 ans (n° 20745).

Lymphosarcomatose ayant débuté en mars 1964. La Vincalécoblastine et la Leurochristine sont mal tolérées. La Méthylhydrazine provoque des vomissements incoercibles dès la première prise, non calmés par un antiémétique. On ne peut poursuivre le traitement.

CAS N° 22. — G... Régis, ♂ 64 ans (n°).

Lymphosarcome ancien, dans sa quatrième poussée évolutive, avec de volumineuses adénopathies superficielles, non influencé par 3,3 g de Méthylhydrazine, mal supportée.

Depuis février 1964, cette nouvelle poussée évolue malgré la corticothérapie et l'Endoxan. L'état général est médiocre. Les adénopathies, volumineuses, sont de siège cervical, axillaire, sus-épitrochléen, inguinal, rétrocrural, médiastinal, avec un épanchement pleural droit. La température, à 39°, baisse sous l'effet d'une cure de Caryolysine (31 mg). C'est son seul effet. On commence la Méthylhydrazine le 30 septembre. Mal supportée, le traitement est interrompu après 3,3 g. Elle est inopérante.

La Méthylhydrazine est très mal tolérée : anorexie, nausées, douleurs épigastriques et sueurs nocturnes. Le malade ne s'alimente plus. Mais il est à noter qu'avant le début du traitement le malade avait déjà des troubles digestifs.

La leucothrombopénie, antérieure au traitement, n'a pas été aggravée.

CAS N° 23. — F... Marie-Francine, ♀ 61 ans (n° 20604).

Lymphosarcome diagnostiqué en février 1964, avec adénopathies superficielles que 4,5 g de Méthylhydrazine, bien supportée, font régresser.

Lymphosarcome cervical droit et adénopathie bacillaire antérieure dans le même territoire. Malgré la Caryolysine, la radiothérapie, puis le Chloraminophène, du 5 mai au 15 septembre, l'adénopathie sous-angulo-maxillaire droite persiste ainsi que deux cervicales postérieures. On commence la Méthylhydrazine le 15 septembre, pour être arrêtée le 17 octobre. La dose totale est de 4,25 g.

Les adénopathies superficielles ont disparu, mais de violentes douleurs abdominales, apparues à cette dernière date, conduisit la malade à arrêter d'elle-même. À l'examen, on a l'impression de masse abdominale.

La tolérance est assez bonne, si ce n'est des nausées en début de traitement et des bouffées de chaleur après le repas. La malade, supprimant le vin, constate la disparition de ces dernières. Il n'y a pas de troubles hématologiques.

CAS N° 24. — C... Louise, ♀ 38 ans (n° 20376).

Lymphoblastosarcome inguinal, ancien, à la phase terminale, avec œdème des membres inférieurs par blocage lymphatique, non influencé par 6,5 g de Méthylhydrazine, mal tolérée. DÉCÈS.

Lymphoblastosarcome inguinal évoluant depuis 9 ans environ, à la phase terminale. Nouvelle poussée œdémateuse au membre inférieur droit, avec de volumineuses masses sous-inguinales droite et gauche.

L'état général est très altéré ; la température à 38°, la vitesse de sédimentation à 40 %, anémie. On commence la Méthylhydrazine le 20 juin. Après un mois de traitement (dose totale : 6,5 g), l'état général reste aussi mauvais l'œdème du membre inférieur gauche est inchangé et apparaît au droit, la température reste élevée, la vitesse de sédimentation accélérée. DÉCÈS.

Le produit est mal toléré : douleurs épigastriques, nausées qui sont la cause de l'anorexie ; sueurs nocturnes ; éruption prurigineuse. Le nombre de leucocytes est passé de 9.200 au début du traitement à 3.600 lorsqu'il fut arrêté. Le nombre de plaquettes a suivi une évolution semblable, de 370.000 à 86.000.

CAS N° 25. — G... Giuseppe, ♂ 59 ans (n° 20829).

Mélanosarcome généralisé, récent, à la phase terminale, non amélioré par 3,1 g de Méthylhydrazine bien tolérée. DÉCÈS.

En avril 1964, localisations cutanée, pulmonaire, abdominale, avec adénopathies cervicale gauche et sous-maxillaire droite. On commence la Méthylhydrazine le 9 mai. Après 3,1 g on ne note aucune amélioration. On préfère alors le Thiotépa (85 mg), aucun effet. DÉCÈS.

Bonne tolérance hématologique et digestive.

CAS N° 26. — S... Louis, ♂ 66 ans (n° 20888).

Mélanosarcome récent avec masse parotidienne et adénopathies. La Méthylhydrazine, bien tolérée, n'a eu aucun effet : dose totale : 3,5 g.

Mélanosarcome diagnostiqué en juin 1964, avec une masse parotidienne et de volumineuses adénopathies carotidienne et cervicale droite. Il n'y a pas de dissémination. La Méthylhydrazine commencée le 24 juin, est arrêtée le 8 juillet ; la dose totale est de 3,5 g. On note que ces manifestations n'ont pas été influencées.

Il n'y a ni troubles hématologiques, ni intolérance digestive.

CAS N° 27. — B... Abel, ♂ 40 ans (n° 19035).

Myélome multiple de type β évoluant depuis 2 ans avec douleurs intenses et protéinurie de Bence-Jones ; 9 g de Méthylhydrazine bien supportée font disparaître les douleurs et ont un effet sur les troubles protidiques. Une deuxième cure ne soulage pas les douleurs réapparues. DÉCÈS.

Myélome multiple évoluant depuis 2 ans, dont le premier traitement fut le Melphalan (30 mg) complété par la corticothérapie et la radiothérapie. Il amena une amélioration certaine, persistant depuis 2 ans, sur les douleurs avec diminution à l'électrophorèse de la globuline pathologique, mais il persiste un taux très élevé de protéinurie de Bence-Jones. En mai 1964, reprise évolutive avec douleurs dorsales basses, intenses, avec lésions osseuses. L'état général est conservé, il n'y a pas de température, la vitesse de sédimentation est à 70 %, l'anémie à 3 millions, infiltration surtout plasmoblastiques très dense avec à côté des zones hématopoïétiques normales au myélogramme, présence d'une protéinurie de Bence-Jones, tracé de β 2 A Myélome à l'électrophorèse sérique, avec présence de protéine de Bence-Jones en petite quantité dans le sérum.

La Méthylhydrazine, commencée le 20 mai 1964, est arrêtée le 23 juin. La dose totale est de 9 g.

Les douleurs disparaissent en 6 jours, le taux de plasmocytes est de 25 % et le 17 août l'envahissement plasmocytaire est très

modéré. Mais l'anémie persiste malgré les transfusions sanguines, la vitesse de sédimentation reste accélérée (60 %) ; les électrophorèses successives montrent une amélioration avec diminution des globulines β 2 A deux mois après l'arrêt de la Méthylhydrazine ; le 18 septembre, cette protéine est toujours absente. Par contre, apparition en γ d'importantes quantités de protéine de Bence-Jones.

Le 11 août réapparition des douleurs : nous reprenons la Méthylhydrazine qui fut si bénéfique, mais le produit est resté inopérant.

La tolérance digestive lors de la première cure est bonne. Lors de la seconde, le produit est très mal supporté et la cure doit être interrompue. L'importante leucopénie (900 leucocytes contre 6.400 en début de traitement) et la thrombopénie (34.000 plaquettes contre 245.000 au début) sont les raisons de la cessation de la première cure. La prise de Leuco-4 et d'A.D.N. permet la restauration des troubles hématologiques.

CAS n° 28. — C... Juliette, ♀ 61 ans (n° 20913).

Myélome de type γ , récent, avec douleurs intenses bien influencées par 3,5 g de Méthylhydrazine, très mal supportée. DÉCÈS.

Myélome multiple dont les premières manifestations ont apparu 1 mois avant l'hospitalisation. Malade grabataire avec douleurs lombaires intenses en rapport avec l'atteinte osseuse ; anémie intense (1.200.000) la vitesse de sédimentation est à 55 %, azotémie à 1,43 g/l, le myélogramme montre un envahissement plasmocytaire total ; à l'électrophorèse le tracé est celui d'un γ Myélome.

La Méthylhydrazine, commencée le 23 septembre 1964, est interrompue le 5 octobre.

Durant le traitement les douleurs ont persisté, l'état général s'est aggravé en raison des vomissements que les antiémétiques ne calmèrent pas. L'azotémie a atteint 3,40 g/l. Mais 5 jours après l'arrêt du produit les douleurs ont disparu, la malade a pu se lever et marcher. Mais cette amélioration des signes généraux a été transitoire. DÉCÈS.

Les troubles protidiques n'ont pas été influencés : la vitesse de sédimentation s'est accélérée (70 %), l'électrophorèse est identique ; l'anémie n'est pas améliorée, le myélogramme montre un envahissement plasmocytaire presque total.

L'intolérance digestive est apparue d'emblée. La malade a présenté une éruption transitoire peut-être liée à la Méthylhydrazine. Il n'y a pas eu de troubles hématologiques.

CAS N° 29. — C... Marie, ♀ 64 ans (n° 20867).

Myélome de type γ avec douleur osseuse favorablement influencée par 8 g de Méthylhydrazine mal tolérée, et amélioration sérique et urinaire.

Les premières manifestations de ce Myélome ont débuté en mars 1964 avec des douleurs thoraciques intenses liées à l'atteinte osseuse vertébrale ; la température est à 38° 5, la vitesse de sédimentation est à 45 %, anémie (3.500.000) ; l'électrophorèse urinaire montre l'existence d'une paraprotéine en γ retrouvée aussi l'électrophorèse sérique.

La Méthylhydrazine, commencée le 10 mai 1964, est arrêtée le 23 juin. La dose totale est de 8 g.

Les douleurs ont disparu en 15 jours, la température est normale, mais la vitesse de sédimentation reste accélérée (45 %), l'anémie s'aggrave. L'électrophorèse, en juillet 1964, montre que la protéine devient plus complexe (atteinte rénale ?).

Le produit est mal toléré : anorexie, douleurs épigastriques.

En une semaine, le nombre des leucocytes, à 7.600 en début de traitement, a diminué et la leucopénie très importante (800) est la cause avec la thrombopénie (2.000 plaquettes contre 190.000 au début) de l'arrêt du traitement. L'arrêt de la médication, la prise d'A.D.N. et de Leuco-4 ont permis la restauration des troubles hématologiques en 15 jours (2.200 leucocytes et 400.000 plaquettes).

CAS N° 30. — M... Martino, ♂ 65 ans (n° 20939).

Myélome ancien, de type β , asymptomatique ; 5,25 g de Méthylhydrazine bien tolérée n'ont aucun effet sur les troubles protidiques.

Myélome asymptomatique si ce n'est une intense asthénie depuis 1962. La vitesse de sédimentation est à 50 %, protéinurie à 8 g ‰, anémie à 3 millions. Le taux des plasmocytes médullaires est de 11 %. A l'électrophorèse sérique importante augmentation des β globulines.

La Méthylhydrazine est le premier traitement. Commencée le 1^{er} août, arrêtée le 29 du même mois ; la dose totale est de 5,25 g.

La Méthylhydrazine n'a apporté aucun changement. Sous corticoïdes, l'état général et l'asthénie se sont progressivement aggravés.

La tolérance digestive est bonne. Il n'y a pas de trouble hématologique.

CAS N° 31. — S... Lucien, ♂ 30 ans (n° 20543).

γ Myélome à forme albuminurique avec douleurs intenses, évoluant depuis 2 ans ; 15 g de Méthylhydrazine ont une action favorable sur les douleurs, mais les troubles protidiques ne sont pas influencés.

Myélome à forme albuminurique et œdémateuse, ayant débuté en 1963, bien stabilisé par le Célestène et l'Endoxan. Reprise évolutive en juillet 1964 avec de très intenses douleurs thoraciques ; la vitesse de sédimentation est à 45 % ; pas d'anémie, protéinurie à 7 g ‰ ; tracé de γ Myélome à l'électrophorèse.

La Méthylhydrazine est commencée le 3 juillet, arrêtée le 9 août pour être reprise le 10 octobre ; la dose totale au 30 octobre est de 15 g.

En un mois les douleurs ont totalement disparu, l'état général est bon. Mais les anomalies biologiques n'ont pas varié : la vitesse de sédimentation est à 50 %, l'électrophorèse a un tracé identique, et la protéinurie atteint 35 g/l. Les douleurs n'ont pas réapparu.

Pas de troubles hématologiques. La tolérance digestive est correcte. Le malade s'est plaint de sueurs nocturnes abondantes en début de traitement.

CONCLUSIONS

1° Nous avons étudié l'action d'un nouvel agent chimiothérapique, la Méthylhydrazine, Ro4-6467, chez 31 malades présentant différentes affections : maladie de Hodgkin (14), différents types d'Hématosarcomes (12) et 5 cas de Myélome.

Ce produit est administré par voie orale, à la dose quotidienne de 250 mg.

2° La Méthylhydrazine provoque en général, dès la première prise, des nausées et des vomissements dont l'intensité fut telle que, dans 5 cas, le traitement dut être interrompu. Mais le plus souvent ces manifestations se calment sous l'action d'antiémétiques.

L'action inhibitrice de la Méthylhydrazine sur l'hématopoïèse entraîne une diminution du nombre des leucocytes et des plaquettes à partir d'une dose de 6 g en moyenne. Ces troubles hématologiques sont cause de l'arrêt de la médication dans 8 cas. Ces troubles se sont restaurés spontanément en l'espace de 20 jours après l'interruption du produit. Le risque d'aplasie myéloïde implique une surveillance hématologique régulière. La tolérance hématologique règle la posologie totale, qui a été jusqu'à 15 g dans 2 cas.

La prise de Méthylhydrazine a donné lieu à d'autres manifestations transitoires peu fréquentes, comme des éruptions prurigineuses, des sudations nocturnes, des bouffées de chaleur liées à une ingestion concomitante de vin.

3° Dans la maladie de Hodgkin, la Méthylhydrazine est un bon moyen thérapeutique. En effet, sur 10 essais thérapeutiques poursuivis assez longtemps et chez des malades le plus souvent à la phase terminale, on compte 8 effets notables et 2 échecs. Les effets se sont manifestés autant sur les signes généraux (vitesse de sédimentation, température, prurit, état général) que sur les diverses localisations (adénopathies,

atteinte hépatique, ictère hémolytique, paraplégie et envahissement pulmonaire). L'absence de résistance croisée avec la Vincalécoblastine, les alcoylants, la radiothérapie nous semble un fait important.

4° Nous avons suivi 10 cures thérapeutiques de Méthylhydrazine dans 5 variétés d'affection : Réticulose maligne (2), Réticulosarcome (2), Lymphosarcome (3) et Mélanosarcome (2), et un processus tumoral atypique mal classé. Les malades sont tous à une phase avancée de leurs maladies et il nous est difficile d'en tirer des conclusions. La seule localisation influencée fut des adénopathies et avec une fréquence assez faible. Nous avons eu 2 effets notables seulement (1 cas de Réticulose maligne, 1 de Lymphosarcome). Néanmoins, l'absence de résistance croisée vis-à-vis des autres traitements permet à ce produit d'être essayé dans ces types d'affection, surtout en phase avancée.

5° Résultats dans le Myélome :

L'utilisation de la Méthylhydrazine dans le Myélome n'est pas classique. Nous l'avons essayé dans 5 cas. Elle a souvent eu une action heureuse au point de vue subjectif (douleur, état général) mais n'a eu qu'une influence minime sur les troubles objectifs (infiltrations plasmocytaires et dysprotéïnémie). La Méthylhydrazine peut entrer dans l'arsenal chimiothérapique du Myélome comme l'Uréthane, les Moutardes azotées et en particulier le Melphalan, beaucoup plus toxique.

Le Doyen.

J.-F. CIER

Le Président de la Thèse.

Prof. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 4 Novembre 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALESSANDRI A. (d'), KEEL H.-J., BOLLAG W., MARTZ G. — Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen Cylostaticum. *Schweiz. Med. Wschr.*, 93, 29, 1018-1024 (20 juillet 1963).
- AMIEL J.-L., BREZIN C., SEKIGUCHI M., MERY A.-M., HOERNI B., GARATTINI S., DAGUET G. et MATHE G. — Dépression des réactions immunitaires par une Méthylhydrazine. *Revue Française Etudes Cliniques et Biologiques*, 9, 6, 636-638.
- BERNEIS K., KOFLER M., BOLLAG W., KAISER A., LANGEMANN A. — The degradation of deoxyribonucleic acid by new tumour inhibiting compounds : the intermediate formation of hydrogen peroxide. *Experientia*, 19, 3 132-133 (1963).
- BERNEIS K., KOFLER M., BOLLAG W., KAISER A., LANGEMANN A. — Der pro-oxydative effekt tumorhemmender Methylhydrazine-Verbindungen. *Helvetica Chimica Acta*, 46, 6, n° 243, 2157-2167 (1963).
- BOLLAG W., GRUNBERG E. — Tumour inhibitory effect of a new class of cytotoxic agents : methylhydrazine derivatives. *Experientia*, 19, 3, 129-130 (1963).
- BOLLAG W. — Suppression of the immunological reaction by methylhydrazines, a new class of antitumour agents. *Experientia*, 19, 304 (1963).
- BOLLAG W. — The tumour-inhibitory effects of the methylhydrazine derivative Ro 4-6467/1 (NSC-77213). *Cancer Chemotherapy Reports*, 33, 1-3 (déc. 1963).
- FLOERSHEIM G.-L. — Verlängerte Ueberlebenszeit von Hauthomötransplantaten bei Mäusen durch ein Methylhydrazinderivat. *Experientia*, 19, 546 (1963).
- GERHARTZ H., BLUM K.-U. — Zur Chemotherapie mit dem Methylhydrazinderivat Ro 4-6467 bei Hämoblastosen und Carcinomen. Compte rendu fait au 70^e Congrès de la Société Allemande de Med. Int., Wiesbaden, 6-9 avril 1964.
- GUIJOSA J., BAENA L., GOSALVEZ M., GONZALEZ D. — Treatment of malignant diseases with the new methylhydrazine derivative Ro 4-64-67 (Natulan). Communication faite « at the Medico-Surgical Academy », Madrid, séance du 18 mai 1964.
- MARTZ G., ALESSANDRI A. (d'), KEEL H.-J., BOLLAG W. — Preliminary clinical results with a new antitumor agent Ro 4-6467 (NSC-77213). *Cancer Chemotherapy Reports*, 33, 5-14 (déc. 1963).

- MATHE G., BERUMEN L., SCHWEISGUTH O., SCHNEIDER M., AMIEL J.-L., BRULE G., SCHWARZENBERG L. — Essai de traitement par une Méthylhydrazine de la maladie de Hodgkin et de divers hématosarcomes et leucémies. *Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, 4, 2, 327-329 (1964).
- MATHE G., BERUMEN L., SCHWEISGUTH O., BRULE G., SCHNEIDER M., CATTAN A., AMIEL J.-L., SCHWARZENBERG L. — Methylhydrazine in treatment of Hodgkin's disease and various forms of haematosarcoma and leukomia. *The Lancet*, 7317, 1077-1080 (23 nov. 1963).
- MATHE G., BERUMEN L., SCHWEISGUTH O., SCHNEIDER M., AMIEL J.-L., CATTAN A., SCHWARZENBERG L., BRULE G. — Essai de traitement de la maladie de Hodgkin et de divers hématosarcomes et leucémies par une Méthylhydrazine. Etude portant sur 100 patients. *La Presse Médicale*, 72, 28, 1641-1644 (6 juin 1964).
- OBRECHT P., STRICKSTOCK K.-H., WOENCKAAUS J.-W. — Zur Frage der biochemischen Wirkung eines neuen Zytostatikum, Ro 4-6467, aus der Klasse der Methylhydrazinderivate. *Chemotherapie*, 8, 106-113 (1964).
- OLIVERIO V.-T., KELLY M.-G. — Some pharmacological properties of a tumor inhibitory methylhydrazine derivative. Communication faite « at the Cancer Society Meeting in Chicago », 9-11 avril 1964.
- SICHER K., BACKHOUSE T.-W. — Methylhydrazine in malignant disease. *The Lancet*, 7320, 1278-1279 (14 déc. 1963).
- WEITZEL G., SCHNEIDER F., FRETZDORFF A.-M. — Cytostatischer Wirkungsmechanismus der Methylhydrazine. *Experientia*, 20, 38 (1964).
- ZELLER P., GUTMANN H., HEGEDUS B., KAISER A., LANGEMANN A., MULLER M. — Methylhydrazine derivatives, a new class of cytotoxic agents. *Experientia*, 19, 129 (1963).
- PRODUITS « ROCHE ». — Notice sur le Cytostatique Ro 4-6467 (juillet 1964).
- BERNARD J., SELIGMAN M., DANON F. — Essai de traitement de 21 malades atteints de Myélome ou de Macroblobulinémie par le P-di-2-Chloro éthyle amino L-Phénylalamine (Melphalan). *Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, 1962, 2, 611.
- REVOL L. — Traitement du Myélome multiple. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 15 avril 1964, 13, 343.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER	
a) Etudes pharmacologiques et toxicologiques	13
b) Action cytotatique antitumorale, antitissulaire, anti-immunitaire	15
c) Mode d'action du médicament	17
CHAPITRE II	
Malades traités, méthodes d'administration et tolérance	19
1° Les malades	19
2° Modalités d'administration	19
3° Intolérance digestive	20
4° Tolérance hématologique	21
5° Les autres manifestations	22
CHAPITRE III	
Les résultats suivant les indications :	
A) Les résultats dans la maladie de Hodgkin	27
B) Les résultats dans d'autres variétés d'hématosarcomes ou tumeurs malignes	31
C) Les résultats dans le Myélome	36
CHAPITRE IV	
Observations	41
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57

